Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

In-vitro-Versuche an der isolierten Ileum-Arkade des Göttinger Miniatur-schweines.

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Stephan Schneider

aus
Bayreuth

Würzburg, den 26. Juni 1980

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

In-vitro-Versuche an der isolierten Ileum-Arkade des Göttinger Miniatur-schweines.

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Stephan Schneider

aus

Bayreuth

Würzburg, den 26. Juni 1980

Referent:	Professor Dr. med. E. Kern
Korreferent:	Privatdozent Dr. med. H.-D. Klein
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Herrn Professor Dr. med. E. Kern möchte ich für die Überlassung des Themas sowie die Erlaubnis, daran in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg arbeiten zu dürfen, herzlich danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0139

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	1
Prostaglandine	3
Endotoxine	7
Material und Versuchsaufbau	8
Ergebnisse	14
Diskussion	25
Zusammenfassung	35
Literaturverzeichnis	37

E i n f ü h r u n g

Die bisherige Aufteilung in sympathische und parasympathische Systeme genügt nicht mehr zur Erklärung der Entstehung von Peristaltik und anderen Phänomenen der Motilität des Intestinums. Daher forderte bereits 1964 EDWARDS (12) ein neues Modell der Motilität. Unter anderem wurde ein purinerges Modell zur Erklärung dieser Phänomene entwickelt (9). Viele Anzeichen sprechen jedoch dafür,daß die Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Kontraktionen der glatten Muskulatur spielen. Es ist zu erwarten,daß in Zukunft noch weitere wichtige Funktionen entdeckt werden. Denn erst seit etwa 20 Jahren beschäftigen sich Wissenschaftler auf der ganzen Welt intensiver mit diesen Stoffen,die schon auf einer der untersten Stufen der Entwicklungsgeschichte, den Protozoen,für deren Fortbewegung sorgen.

Auch dem Endotoxin,einem Lipopolysaccharid in der äußeren Zellwand von gramnegativen Bakterien (wie E.coli, S.typhi) gilt erst in den letzten Jahren gesteigertes Interesse,seit FINE und Mitarbeiter (17) feststellten, daß Endotoxin im septischen Schock eine wichtige Rolle spielt.

Aus praktischen Gründen wurden für Versuche bisher meistens Meerschweinchen,Kaninchen,Katzen und Hunde verwendet,seltener wurden auch Primaten herangezogen.

In dieser Arbeit jedoch fungieren als Versuchstiere Göttinger Miniaturschweine,weil das Schwein wegen seiner phylogenetisch nahen Verwandschaft als eine Spezies gilt,die in ihren Reaktionen des Intestinums und des Kreislaufs dem Menschen sehr ähnlich ist.

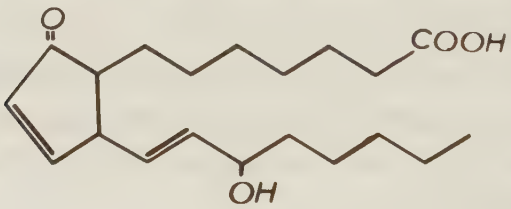
P r o s t a g l a n d i n e

Bei den Prostaglandinen handelt es sich um Gewebshormone,die zum Teil völlig verschiedene und sogar entgegengesetzte Wirkungen entfalten können (18,27). Sie wurden 1930 von KURZROCK und LIEB (34) zum ersten Mal entdeckt;1933 bis 1935 konnten v.EULER (13,14) und GOLDBLATT (20,21) diese Substanzen aus Prostatagewebe extrahieren. Aber erst 1960 gelang es BERGSTRÖM (4,5,6), ein Prostaglandin zu isolieren und dessen chemische Struktur,die einem langgestreckten U ähnelt,aufzuklären (Abbildung 1).

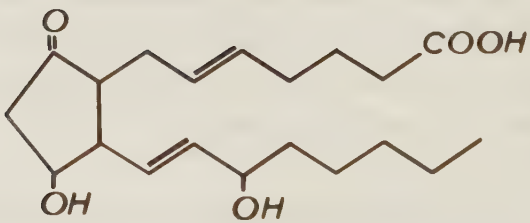
Im Körper kommen die Prostaglandine hauptsächlich im Intestinum und der Prostata vor (4,5,6,18,20,21,26,29, 30,50). Daher rührt auch ihr Name. Aber auch in anderen Geweben kann man sie finden.

Sie werden aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie Linolsäure ($C_{18}H_{32}O_2$),Linolensäure ($C_{18}H_{30}O_2$) und Arachidonsäure ($C_{20}H_{32}O_2$) synthetisiert,wobei die Prostaglandine der 1-Reihe (die Zahl 1 gibt die Anzahl der Doppelbindungen in der aliphatischen Seitenkette an) aus der Bishomo-gamma-Linolensäure (8,11,14-Eikosatriensäure),die der 2-Reihe aus der Arachidonsäure (5,8,11,14-Eikosatetraensäure) entstehen. Schließlich gibt es noch eine 3-Reihe,die aus der 5,8,11,14,17-Eikosapentaensäure entstehen. Grundstufe der genannten Fettsäuren ist die Linolsäure,die aus dem CoA-Stoffwechsel kommt (8,18).

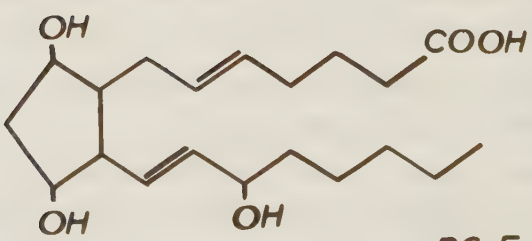
Die Kennzeichnung der Prostaglandine mit Großbuchstaben erfolgt in Abhängigkeit von der Struktur des Zyklopentanringes (Abbildung 1). Die zusätzliche Bezeichnung α oder β bei den F-Prostaglandinen beschreibt die α- oder β-Stellung der OH-Gruppe bei C_9.(8,18).



Prostaglandin A_1



PG E_2



PG F_2

Abbildung 1

Die Prostaglandin-Endoperoxydase ist das entscheidende Enzym zur Synthese von Prostaglandinen im Organismus (48). Es kann durch Substanzen wie Azetylsalizylsäure (Aspirin^{R}) oder Indomethacin (Amuno^{R}) gehemmt werden (8,11,16,51). Die genannten Medikamente entfalten ihre Wirkung vor allem durch Beeinflussung dieses Enzyms.

Da die Vorstufen der Prostaglandine im Körper normalerweise ständig vorhanden sind,werden sie bei Bedarf in wenigen Sekunden bis Minuten bereitgestellt. Dadurch können sie ihre Wirkung als Gewebshormone, die sich z.B. in der Erzeugung von Kontraktionen der glatten Muskulatur zeigt,ausgezeichnet erfüllen (10,43).

Danach werden sie durch die 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase in die nicht wirksamen 15-Keto-Prostaglandine umgewandelt. Dieses Enzym kommt reichlich in der Lunge vor, und bereits eine einzige Lungenpassage genügt zur Inaktivierung der Prostaglandine im Blut (1,2,11,15,40,41,42). Die inaktiven Keto-Formen werden weiter verstoffwechselt und dann ausgeschieden. Die A-Prostaglandine werden durch die Prostaglandin-Isomerase vor allem in der Leber umgewandelt und dann ausgeschieden (19,22,23,24,35,28).

Wie die Prostaglandine ihre Wirkung auf Zellebene entfalten,ist noch nicht völlig geklärt. Es scheint sich

jedoch die Auffassung durchzusetzen,daß die Prostaglandine in das second-messenger-System eingreifen (11,18). Danach wirkt ein Prostaglandinabkömmling, das Prostaglandininositolphosphat (43,54),antagonistisch zu der Wirkung des - durch β-Rezeptoren stimulierbaren (8) - 3-5-cAMP auf die Proteinkinase (53). Eine Stimulierung von β-Rezeptoren führt zu einem Erschlaffen der Darmmuskulatur. Inzwischen hat man herausgefunden,daß Prostaglandine durch Dehnung von glatten Muskelzellen freigesetzt werden (18,52),also z.B. eine stärkere Darmfüllung. Diese Dehnung führt über eine Hemmung der Einflüsse der β-adrenergen Stimulation zu einer Kontraktion,die die Prostaglandinfreisetzung wieder stoppt. Als Folge davon überwiegt wieder der β-Rezeptor und eine Erschlaffung des Darmes tritt ein.

Durch diesen feed-back-Mechanismus ist ein biochemischer Schwingkreis entstanden,der die energieliefernden Prozesse an und abschaltet und damit eine rhythmische Kontraktion,also eine Peristaltik induziert. Wird eines dieser Glieder in diesem feed-back-Mechanismus beeinflußt,ändert sich das Verhalten des ganzen Schwingkreises. Der Organismus nützt dies aus, indem er über die sympathische Innervation in dieses System eingreift und damit die Peristaltik moduliert, um eine bedarfsgerechte Anpassung vorzunehmen.

E n d o t o x i n e

Bei den Endotoxinen handelt es sich um Lipopolysaccharide in der äußeren Zellwand von gram-negativen Bakterien wie Escherichia coli,Salmonella typhi und anderen (25,39). Sie bestehen aus einem hydrophilen Polysaccharid- und einem Lipidanteil,die vermutlich durch 2-keto-3-deoxyoctonat (KDO) verbunden sind (39).

Im Organismus besitzt der Lipidanteil der Endotoxine die Fähigkeit,den Abbau der Prostaglandine über die 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase zu hemmen, sodaß diese kumulieren. Es wird vermutet,daß sehr viele Wirkungen,die durch Endotoxine hervorgerufen werden, durch kumulierende Prostaglandine entstehen (25,38). Solche Wirkungen könnten durch die Steigerung der Aktivität der glatten Muskulatur z.B. Diarrhoe oder Schockwirkungen sein. In der Tat werden diese bei Infektionen mit gram-negativen Bakterien beobachtet (septischer Schock).

Material und Versuchsaufbau

Für die Versuche wurde Ileum von Göttinger Miniaturschweinen verwendet,das nach folgender Technik gewonnen wurde:

Nach Laparotomie durch Medianschnitt wurde die Arteria mesenterica superior aufgesucht,einer ihrer Seitenäste,welche das Ileum versorgen,angeschlungen und auf einer Länge von etwa 3 cm freipräpariert. Durch einen kleinen Schrägschnitt,der die Arterie nicht durchtrennte,sondern nur das Lumen eröffnete, wurde nach distal ein biegsamer Teflon-Katheder (Abbocath^{R}) passender Stärke eingebunden;proximal der Schnittstelle wurde die Arterie ligiert. Um eine Versorgung der betroffenen Darmabschnitte zu gewährleisten und eine intravasale Gerinnung zu verhindern sowie das Darmstück leicht identifizieren zu können,wurde der intraarterielle Katheder sogleich an die später beschriebene Perfusionsanlage angeschlossen. Die so perfundierten Darmabschnitte waren durch ihre helle Färbung wegen des fehlenden Blutes leicht zu erkennen.

Hier wurde nun ein Stück von etwa 10 cm Darmlänge isoliert und möglichst alle Gefäßanastomosen unterbunden, die zu benachbarten Darmabschnitten bestanden. Die abführende Vene wurde,soweit möglich,ebenfalls auf 3 cm Länge freipräpariert und dann abgeschnitten,um einen einwandfreien Abfluß der Perfusionsflüssigkeit zu gewährleisten.

Das so gewonnene Darmstück konnte nun auf arteriellem Wege perfundiert werden. Dazu wurde eine Dextran-Tyrode-Lösung folgender Zusammensetzung verwendet:

NaCl	7.726 g	KCl	0.358 g
$CaCl_2$	0.368 g	$MgCl_2$	0.1 g
$NaHCO_3$	1.0 g	NaH_2PO_4	0.05 g
Glucose	1.0 g	Dextran 70	60.0 g
Aqua dest.ad	1000.0 g		

Die Konstanz der Zusammensetzung wurde regelmäßig flammenphotometrisch überwacht,ebenso der pH-Wert mit einer Glaselektrode.

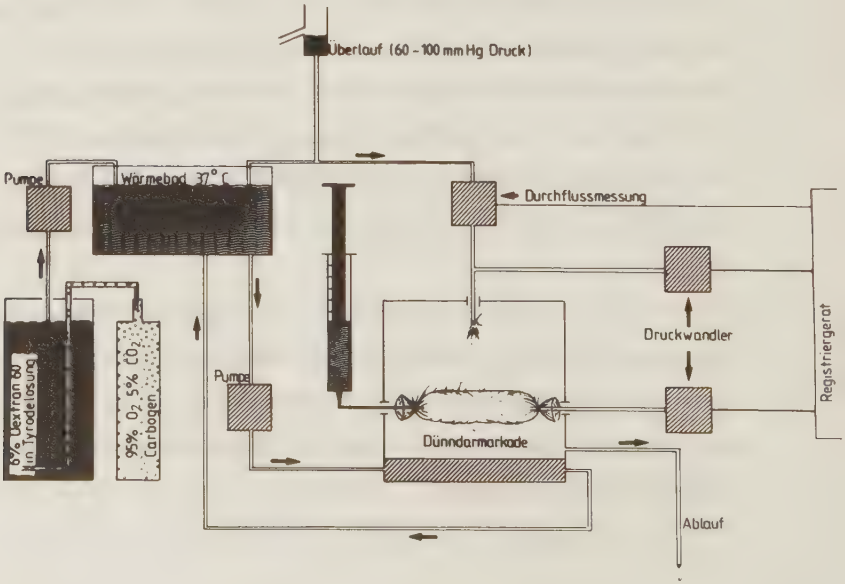
Die Dextran-Tyrode-Lösung wurde mit Carbogen-Gas (Zusammensetzung: 95% O_2, 5% CO_2) durchperlt und von einer Pumpe (Hersteller: LKB) durch einen Wärmetauscher und ein Flowmeter (elektronischer Tropfenzähler mit nachgeschaltetem Integrator als Digital-Analog-Wandler) in den arteriellen Katheder gepumpt. Ein Überlauf zwischen Wärmetauscher und Flowmeter gestattete einen konstanten arteriellen Druck von etwa 70 mmHg einzustellen.

In den Darm wurden Polyäthylenschläuche eingebunden und diese sowie das Darmlumen mit der Perfusionsflüssigkeit gefüllt,damit der intraluminäre Druck über einen Druckwandler (Hersteller: Statham^R,Verstärker: Hellige) gemessen werden konnte.

Der intraluminäre Druck sowie der arterielle Flow wurden fortlaufend auf einem elektronischen Schreiber (Hersteller: Laumann) registriert.

Um den Darm nicht auskühlen zu lassen, wurde er auf einen mit Wasser durchströmten Kasten gelegt und mit einer Plexiglasglocke bedeckt, sodaß eine konstante Temperatur von 37°C erreicht werden konnte und sich das Versuchsobjekt ungehindert bewegen konnte. Weiterhin wurde durch die Glocke ein Austrocknen des Darmes verhindert und durch eine leichte Schräglage des Heizkastens der Ablauf der Perfusionsflüssigkeit ermöglicht.

Eine schematische Übersicht über den Versuchsaufbau zeigt die Abbildung 2.



Während der Versuche stellte sich heraus,daß ein Auftropfen der getesteten Pharmaka die gleiche Wirkung wie die intraarterielle Verabreichung zeigte. Aus diesem Grunde wurde hauptsächlich diese Methode angewendet,da so der erreichte Effekt sofort mit der Ursache korreliert und die Substanzen schnell wieder ausgewaschen werden konnten. Außerdem werden auf diese Weise die physiologischen Zustände besser nachgeahmt,da die Prostaglandine als Gewebshormone im allgemeinen direkt im Gewebe entstehen und nicht im Blutstrom an das Erfolgsorgan gelangen. Das auf den Darm aufgetropfte Material wurde vorher ebenfalls auf 37°C vorgewärmt,um Kälte- oder Wärmeartefakte auszuschließen.

Zu Beginn der Versuche wurden Ruhedehnungskurven der Därme angefertigt,um das passive Dehnungsverhalten beurteilen zu können.

Über die in das Darmlumen eingebundenen Schläuche wurden steigende Mengen der Perfusionsflüssigkeit instilliert,und nach Erschlaffung der durch den Dehnungsreiz ausgelösten Kontraktion die zugehörigen Lumendrücke gemessen. Außerdem konnte dabei beobachtet werden,bei welchen Druckwerten Peristaltik auftritt oder die Gefäßperfusion beeinträchtigt wird.

Das Meßwertregistriersystem wurde vor und nach jedem Versuch geeicht;der Druck mit Hilfe eines Quecksilbermanometers und der Flow durch direktes Messen der in einer Minute durchgeflossenen Menge

auf einer Waage.

Folgende Pharmaka wurden außer der bereits oben genannten Dextran-Tyrode-Lösung verwendet:

Endotoxin	E.coli,026:B6, DIFCO
Prostaglandine (PG)	UPJOHN
PG A_2	
PG E_2	
PG $F_{2\alpha}$	
Carbachol	Doryl^R, MERCK
Adrenalin	Suprarenin^R, HOECHST
Acetylcholin	Dispersa^R, BAESCHLIN
Propanolol	Dociton^R, ICI
Indomethacin	MSD

Die verwendeten Pharmaka wurden durch Verdünnen mit der oben angegebenen Dextran-Tyrode-Lösung auf die bei den Ergebnissen genannten Konzentrationen gebracht. Von den Substanzen Indomethacin und den Prostaglandinen wurde zuerst eine Stammlösung durch Auflösen in Äthanol (96% C_2H_5OH) hergestellt und dann wie oben verdünnt.

Da es sich als unmöglich erwiesen hatte,sämtliche Gefäßanastomosen zu den nicht isolierten Abschnitten des Ileums zu unterbinden,d.h. daß Darmstücke gleicher Größe auch den gleichen Flow zeigten,mußte eine praktikable Vergleichsmöglichkeit gefunden werden. Daher wurde als Bezugsgröße die maximale Kontraktion

gewählt, und gleich 100% gesetzt,die durch Verwendung von Dextran-Kalium-Tyrode-Lösung anstelle der getesteten Pharmaka in normaler Dextran-Tyrode-Lösung erreicht werden konnte. Die Dextran-Kalium-Tyrode-Lösung wurde auf die Weise hergestellt,daß in gleicher molarer Konzentration Natrium durch Kalium ersetzt wurde. Die sich so ergebenden Werte konnten in % von der Kaliumdepolarisation angegeben werden. Diese Prozentangaben wurden einer Varianzanalyse unterzogen (GEIGY - Tafeln).

E r g e b n i s s e

1. Mechanik des Ileums des Göttinger Miniatur-schweines

Die Abbildung 3 zeigt die Ruhedehnungskurve,die durch die steigende Instillation von Perfusions-flüssigkeit in das Darmlumen gewonnen werden konnte.

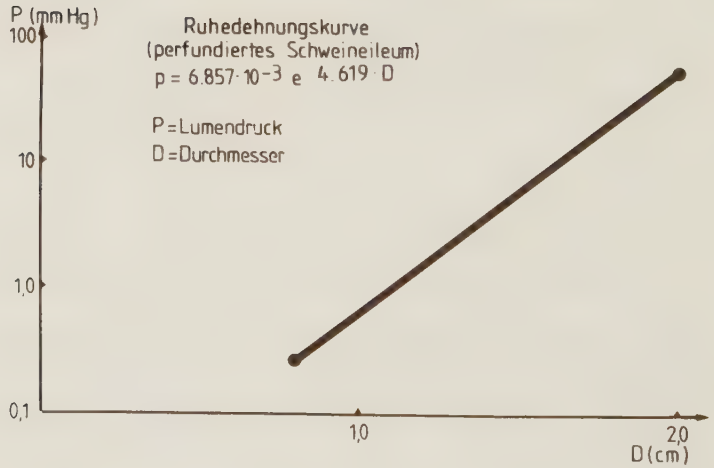


Abbildung 3

Diese Ruhedehnungskurve beschreibt das Verhalten des Lumendruckes bei steigendem Innendurchmesser des Darmes.

Da der Innendurchmesser nicht direkt gemessen werden konnte, wurde er aus den instillierten Flüssigkeitsmengen und der Darmlänge, ausgehend von folgender Formel berechnet:

$$V = \left(\frac{D}{2}\right)^2 \cdot \pi \cdot l$$

V = Volumen

D = Durchmesser

l = Länge

Dabei wurde vorausgesetzt, daß es sich bei dem Darm um einen Hohlzylinder handelt, dessen Länge sich bei Volumenbelastung nicht ändert (44). Bei den hier vorliegenden Versuchen konnte keine nennenswerte Längenänderung bei Volumenbelastung beobachtet werden.

Die Ruhedehnungskurve läßt sich mathematisch nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate, ausgehend von der Formel $y = a \cdot e^{b \cdot x}$ approximieren. Es ergab sich folgende Ruhedehnungskurve:

$$p = 0.0914 \cdot e^{4.619 \cdot D} \quad (R = 0.980)$$

p = Lumendruck in dyn/mm^2

D = Lumendurchmesser in cm

oder

$$p' = 6.857 \cdot 10^{-3} \cdot e^{4.619 \cdot D}$$

p' = Lumendruck in mmHg

Weiterhin konnte bei der Instillation beobachtet werden,daß die Peristaltik schon bei sehr kleinen Innendrücken begann,im Mittel bei 3 mmHg (1-8 mmHg), während sie im Mittel bei 34 mmHg (15-70 mmHg) wieder sistierte. Bei passiver Dehnung sistierte die Perfusion bei Lumendrücken um 60 mmHg (Perfusionsdruck 70 mmHg). Bei der aktiven Kontraktion der Darmwand (Peristaltik) sank der Flow in der peristaltischen Welle (siehe Abbildung 4).

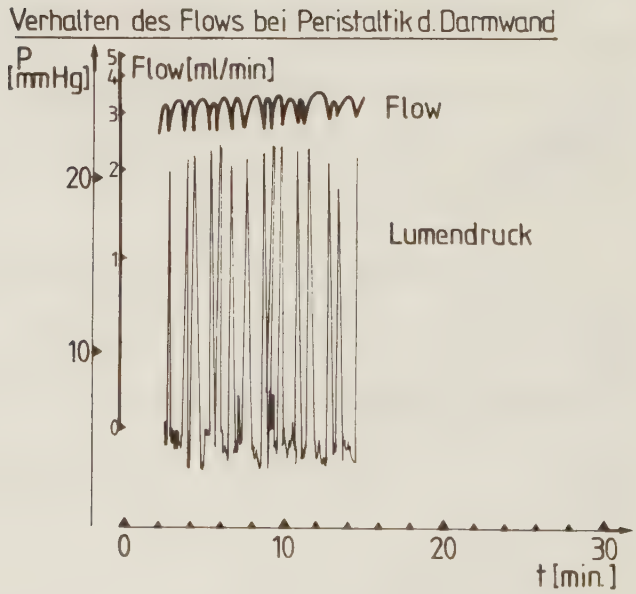


Abbildung 4

2. Pharmakologische Untersuchungen am Ileum
des Göttinger Miniaturschweines

In der Abbildung 5 ist eine Druck-Zeit-Kurve des Lumens während normaler Peristaltik zu sehen.

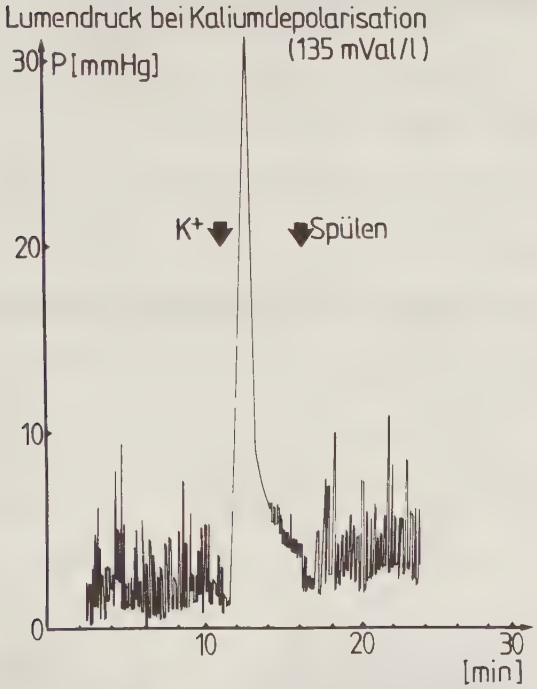


Abbildung 5

An der markierten Stelle wurde mit der oben beschriebenen Dextran-Kalium-Tyrode-Lösung depolarisiert. Im Durchschnitt wurde festgestellt,daß bei normaler Peristaltik die Druckspitzen 17% (8-22%) betrugen,bezogen auf den durch Kaliumdepolarisation maximal erreichbaren Wert von 100%.

Durch Carbachol 10^{-6}g/ml ließ sich eine maximale Kontraktion von 87% (61-97%) erreichen,durch Acetylcholin in gleicher Konzentration nur ein Druck von 47% (32-65%).

Durch Prostaglandin E_2 10^{-6}g/ml wurden Druckspitzen von 32% (20-44%) erreicht,also etwa doppelt so hohe wie bei normaler Peristaltik. Endotoxin in gleicher Konzentration steigerte die Druckwerte auf 40% (30-50%),d.h. sie sind noch etwas höher als sie durch Prostaglandin E_2 erreichbar sind. Wurde dagegen das Darmstück mit Indomethacin 10^{-6}g/ml vorbehandelt,konnte Endotoxin nur eine Peristaltik von 21% (15-25%) auslösen. Indomethacin allein senkte die Druckwerte in der Peristaltik auf 14% (10-17%) (Siehe Abbildungen 6 und 7).

Die Prostaglandine A_2 und $F_{2\alpha}$ (10^{-6}g/ml) senkten die Peristaltik auf 11% und 10% der maximalen Kaliumdepolarisation. Propanolol 10^{-6}g/ml steigerte die maximalen Druckspitzen auf 36% (25-43%).

Die Abbildung 8 zeigt eine vergleichende Übersicht über diese Ergebnisse.

Die Wirkung von Endotoxin auf den Lumendruck

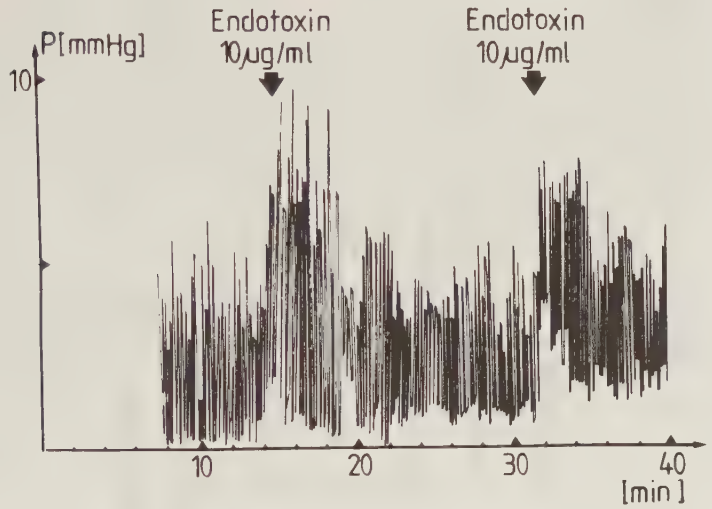


Abbildung 6

Die Wirkung von Endotoxin auf den Lumendruck

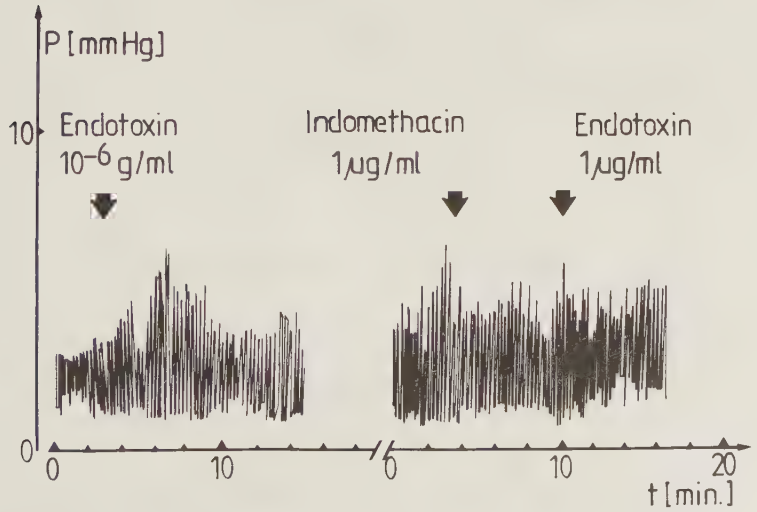


Abbildung 7

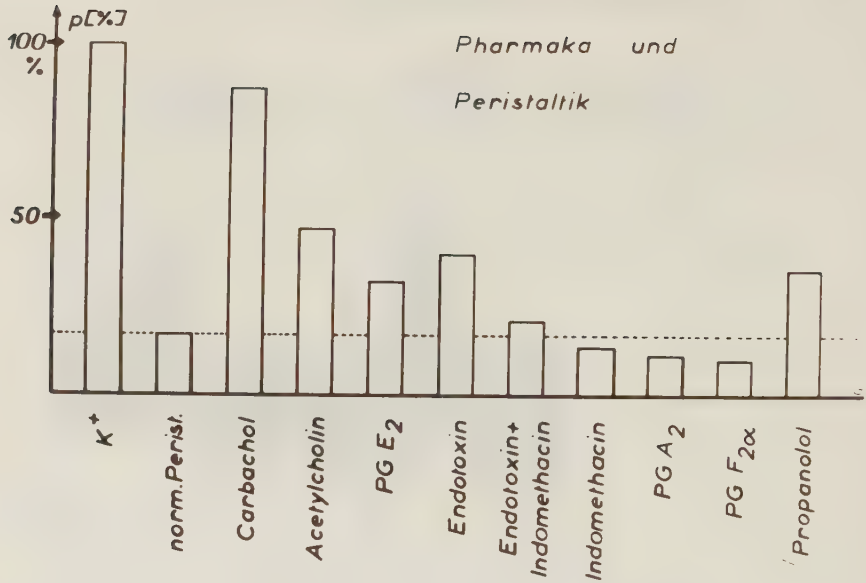


Abbildung 8

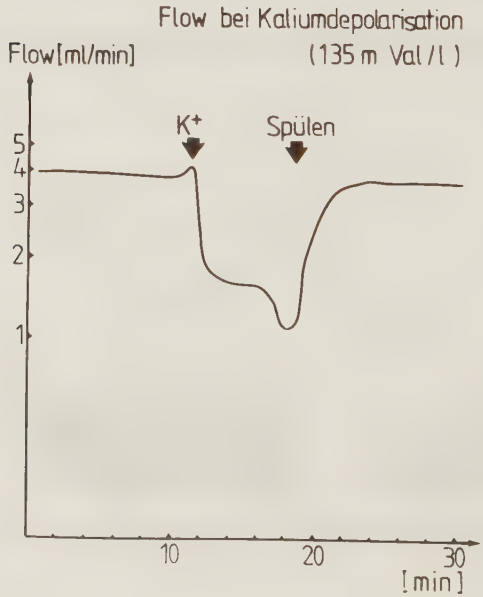


Abbildung 9

Die Abbildung 9 wiederum zeigt die Wirkung einer Kaliumdepolarisation auf die Menge an Perfusionsflüssigkeit,die pro Zeiteinheit durch die Gefäße des Darmes fließt. Diese Senkung des Flows wurde gleich 100% gesetzt. Spontanperistaltik senkte den Flow in der intraluminären Druckspitze um 60% (50-70%),während Adrenalin in der Konzentration 10^{-6}g/ml in der Lage war,den Flow um 90% (70-95%) zu senken (siehe Abbildungen 4 und 10).

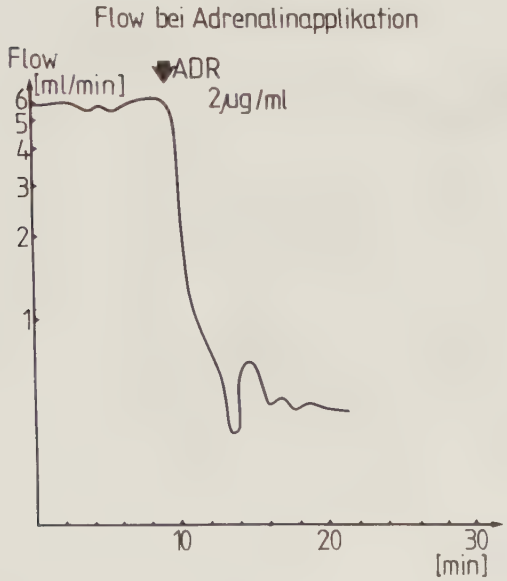


Abbildung 10

Carbachol senkte den Flow um 80% im Kontraktionsmaximum (Konzentration 10^{-6}g/ml).

Endotoxin 10^{-5}g/ml konnte den Flow um 83% (80-90%) senken,wenn es aufgetropft wurde. Als es in einem Versuch auch über die Perfusionsanlage intraarteriell appliziert wurde,sank der Flow sogar soweit,daß er nicht mehr meßbar war. Dieser Fall ist in der Abbildung 11 dargestellt.

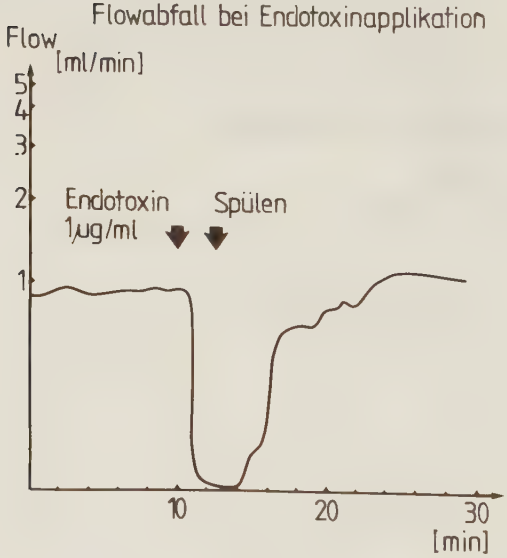


Abbildung 11

Dieses Ergebnis ist ein Vielfaches der sonst erreichbaren Durchflußerniedrigungen,die sowohl beim Auftropfen als auch bei intraarterieller Applikation

der Dextran-Kalium-Tyrode-Lösung erreicht werden konnten. In dieser extremen Ausprägung stellte diese Messung einen Einzelfall dar,der jedoch die Möglichkeiten der Beeinflussung der Gefäßwiderstände deutlich zeigt.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse,die den Flow betreffen,zeigt die Abbildung 12.

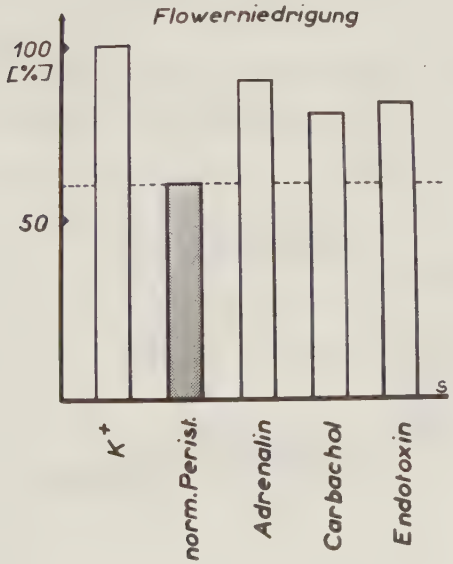
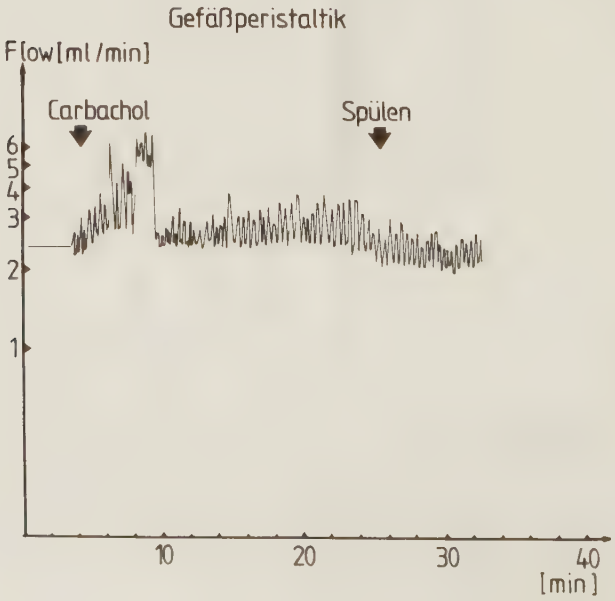


Abbildung 12.

Zu einer weiteren wichtigen Beobachtung zählte auch die rhythmische Veränderung der Stärke des Durchflusses

durch die Mesenterialgefäße. Dieser Effekt trat nur bei Därmen auf,die vorher mit Prostaglandin E_2 behandelt worden waren. Auslösend wirkte oft eine Gabe von Carbachol,aber nicht in allen Fällen konnte diese Beobachtung gemacht werden. Dieses rhythmische Auf und Ab des Flows war von der Kontraktion der Darmwand unabhängig und blieb auch nach einer starken Darmwandkontraktion bestehen. Die Frequenz dieser Flowschwankungen betrug etwa 1-3/min,die Flowänderungen betrugen dabei bis zu 46%. Der Effekt war durch Adrenalin 10^{-5}g/ml nicht auslöschbar; er endete jedoch plötzlich ohne äußerlich erkennbare Ursache. Diese Wirkung ist nur durch eine Peristaltik der glatten Muskulatur der Gefäßwand zu erklären. Die Abbildung 13 zeigt eine solche Gefäßperistaltik.



D i s k u s s i o n

1. Mechanik des Ileums des Göttinger Miniaturschweines

Die Ruhedehnungskurve kann durch die Formel

$$p' = 6.857 \cdot 10^{-3} \cdot e^{4.619 \cdot D}$$

p' = Lumendruck in mmHg

D = Lumendurchmesser in cm

beschrieben werden. Dabei ist zu beachten,daß es sich um eine passive,akute Dehnung handelt,die in der verhältnismäßig kurzen Zeit von einigen Stunden auftritt. Es wurden also die klinischen Verhältnisse eines akuten Ileuszustandes nachgeahmt. Die Formel ermöglicht in leichter Weise die Berechnung des Innendruckes,wenn der Lumendurchmesser bekannt ist. Dieser kann direkt aus einer Röntgenaufnahme des Abdomens ermittelt werden. Aus der genannten Formel und den anatomischen Maßen des Ileums des Göttinger Miniaturschweines (Innendurchmesser 16 mm,Wandstärke 2 mm) läßt sich der Querschnitt der Darmwand berechnen nach der Formel $F = \pi \cdot ((r+h)^2 - r^2) = 1.13\ cm^2$.
Außerdem kann nach der LaPlace'schen Beziehung $T = r \cdot p / h$,wobei T = Wandspannung,p = Innendruck und h = Wandstärke sind,zwischen den Abmessungen eines

Hohlzylinders,wie ihn der Darm vereinfachend darstellt (43,44) und seinem Innendruck die daraus resultierende Wandspannung berechnet werden.

Dabei ergibt sich folgende Formel für die Ruhedehnungskurve der Wandspannung der Zirkulärmuskulatur des Göttinger Miniaturschweines:

$$T = 0.0372 \cdot e^{4.82 \cdot \frac{r}{r_o}}$$

T = Wandspannung in dyn / mm^2

$\frac{r}{r_o}$ = Dehnungsverhältnis des aktuellen Radius zum Ruheradius (Ruheradius bei T < 10 dyn/mm^2)

Vergleicht man diese Formel mit der von KEHRER (32) gefundenen Ruhedehnungskurve menschlicher Zirkulärmuskulatur des Ileums,so zeigt sich,daß die Rigidität,also die relative Spannungsänderung bei einer definierten Längenänderung,ungefähr gleich ist,während die Spannung auf einem insgesamt niedrigeren Niveau verläuft (siehe Abbildung 14).

Ileum Mensch (KEHRER (32)):

$$T = 9.268 \cdot e^{3.374 \cdot \frac{l}{l_o}}$$

$\frac{l}{l_o}$ = Dehnungsverhältnis der aktuellen Länge des Zirkulärmuskelstreifens zur Ruhelänge (Ruhelänge bei T < 10 dyn/mm^2)

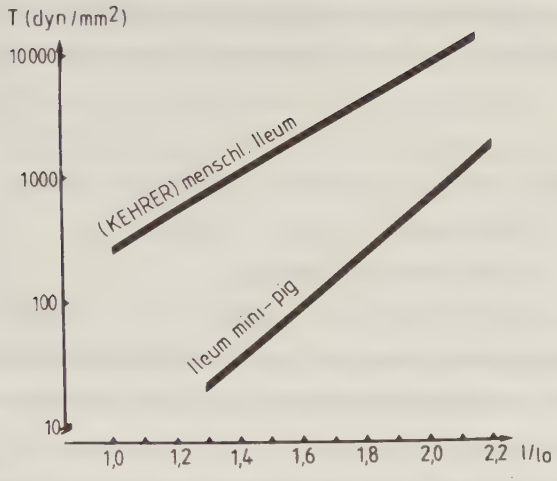


Abbildung 14

Wie in der Abbildung 14 ersichtlich ist, zeigt der Darm des Menschen eine höhere Spannungsentwicklung als der des Schweines. Bei diesem Unterschied könnte es sich um den physiologischen Ausdruck der unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten von Mensch und Schwein handeln. Die heutzutage zunehmend schlackenarme Kost des Menschen führt zu den typischen Zivilisationskrankheiten wie Meteorismus und Obstipation. So wird durch die permanente Dehnung des Darmes eine Hypertrophie der Muskulatur hervorgerufen, wie sie im Extremfall der Divertikulose auftritt (37).

Grundsätzlich kann jedoch gesagt werden,daß das Dehnungsverhalten des Darmes sowohl beim Menschen als auch beim Göttinger Miniaturschwein durch die allgemeine Formel

$$p = a \cdot e^{b \cdot D}$$

p = Lumendruck
D = lichte Weite des Darmes

beschrieben werden kann. Es ist also möglich,im akuten Ileus den im Darm herrschenden Druck aus dem einer Röntgenaufnahme entnommenen Innendurchmesser zu berechnen. Dieses Verfahren könnte in Zukunft klinische Bedeutung erlangen,da die Kenntnis der Druckverhältnisse des Darmes im Ileus für den Arzt wichtig ist.

Die Bestimmung der Innendrücke,bei der die Peristaltik (34 mmHg) bzw. die Gefäßperfusion (60 mmHg) sistieren,zeigt,daß schon niedrige Drücke,wie sie im Ileus leicht vorkommen,ausreichen,um die Peristaltik und die Durchblutung zum Erliegen zu bringen. KERN (33) hatte bereits 1972 die Verantwortlichkeit der hohen Wandspannung für die Folgen des Ileus erkannt und SCHMIDT (44) konnte dies rechnerisch belegen. Die niedrigen Drücke,die wie hier beobachtet die Peristaltik und die Durchblutung beeinträchtigen,bestätigen,daß der Ileus nicht ausschließlich ein Problem der hohen Drücke,sondern vor allem ein Problem der hohen Wandspannungen und -distensionen ist. Im akuten Ileus

jedoch wenn der Darm noch nicht lange dilatiert ist, sind hohe Wandspannungen mit hohen Innendrücken verknüpft. Hier kann die oben angegebene Methode zur Berechnung des Lumendruckes die Diagnostik verbessern helfen.

2. Pharmakologische Untersuchungen am Ileum des Göttinger Miniaturschweines

Prostaglandine spielen bei der Entstehung von rhythmischen Kontraktionen des Gastrointestinaltraktes eine wichtige Rolle (43). Darüberhinaus wirken sie auch auf glatte Muskulatur in anderer Lokalisation (7,18,31, 36,45). Als bekanntes Beispiel wäre hier der Einsatz von Prostaglandinen in der Geburtshilfe zur Erzeugung von Wehen zu nennen.

Bei den hier erarbeiteten Ergebnissen zeigte es sich,daß Prostaglandin E_2 in der Lage war,die Peristaltik des Ileums zu steigern,während z.B. Adrenalin die Peristaltik vollständig zum Erliegen brachte. Dies würde die anfangs erwähnte Theorie stützen,nach der die Prostaglandine für die Entstehung von rhythmischen Kontraktionen durch Beeinflussung des durch 3-5-cAMP gesteuerten Schwingkreises verantwortlich sind. Das Prostaglandininositolphosphat hemmt danach die stimulierende Wirkung des 3-5-cAMP auf die Proteinkinase (43,53,54); dadurch kommt es zu einem Überwiegen der energieliefernden Prozesse und einer Steigerung

der Peristaltik. Adrenalin,das ja überwiegend β-Rezeptoren stimuliert,wirkt dazu entgegengesetzt; es steigert die Entstehung von 3-5-cAMP und führt dadurch zur Erlahmung der Peristaltik.

Auch Endotoxin von E.coli zeigt eine Steigerung der Peristaltik,bei den hier vorliegenden Ergebnissen etwa in der gleichen Größenordnung wie die von Prostaglandin E_2. Gibt man jedoch vor der Endotoxin-applikation Indomethacin,so kann man keine deutliche Steigerung der Peristaltik erkennen. Die Kontraktionen liegen dann größenordnungsmäßig im Bereich von normaler Peristaltik. Dies ist ein deutlicher Beweis dafür,daß die Endotoxinwirkung auf einer Erhöhung der Konzentration von Prostaglandin beruht (25,38). Es ist wahrscheinlich,daß das Endotoxin den Abbau der Prostaglandine durch Hemmung der 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase verhindert hat (11,15,16,50,51). Wenn vorher Indomethacin appliziert wurde,trat dieser Effekt deshalb nicht auf,weil das Indomethacin von vorneherein die Synthese der Prostaglandine durch Hemmung der Prostaglandin-Endoperoxydase behinderte. Da überhaupt kein Prostaglandin oder nur sehr wenig entsteht,kann es auch nicht kumulieren. Allerdings kann die Hemmung der Prostaglandin-Endoperoxydase durch Indomethacin bei den hier vorliegenden Versuchen nicht vollständig gewesen sein,da bei einer totalen Hemmung keine Peristaltik auftreten dürfte. Dies konnte aber von anderen Autoren beobachtet werden (32).

Die Tatsache,daß die Prostaglandine A_2 und $F_{2\alpha}$ keine Steigerung der Peristaltik verursachen,bedeutet nicht etwa einen Widerspruch,denn Prostaglandine wirken nach einer geringfügigen Änderung ihrer molekularen Struktur oft völlig anders. Außerdem sind die A-Prostaglandine wegen des Abbaus durch die Prostaglandin-Isomerase in der Leber im Blut in meist höheren Konzentrationen vorhanden als die übrigen Prostaglandine, die nur durch eine einzige Lungenpassage bereits eliminiert sind. Deshalb dürfte die Wirkung der A-Prostaglandine erst bei höheren Konzentrationen,als sie hier verwendet wurden,auftreten. (1,2,11,15,18,19, 22,23,24,27,28,32,35,40,41,42). Eine Erklärung der unterschiedlichen Wirkungen der Prostaglandine gibt es bisher noch nicht; es könnte sein,daß außer der Wirkung auf das 3-5-cAMP noch weitere,bisher unbekannter Art bestehen. In der Biochemie kommt es ja häufig vor, daß eine Substanz auf verschiedene aufeinander folgende Schritte einer Reaktion wirkt. Auf diese Weise könnte das Gleichgewicht zwischen Glykogensynthese und -abbau verschieden beeinflußt werden.

Bei der Untersuchung der Wirkung von Endotoxin auf den arteriellen Flow der Mesenterialgefäße zeigte sich,daß der Gefäßwiderstand stieg,d.h. die Gefäße kontrahierten sich. Dabei kann es sich nicht nur um eine Nebenwirkung der Kontraktion der Darmwand gehandelt haben,dies beweist der Vergleich mit der durch Carbachol ausgelösten Kontraktion:

Carbachol erreicht eine maximale Kontraktion der Darmwand von 87% und eine Flowerniedrigung von 80%, während Endotoxin bei einer vergleichsweise niedrigen Lumendruckerhöhung von 40% eine größenordnungsmäßig gleich hohe Flowerniedrigung von 83% auslöst. Würde es sich bei der Gefäßkontraktion nur um eine Nebenwirkung der Darmwandkontraktion handeln,so wäre hier ein niedrigeres Ergebnis zu erwarten. Es muß also eine zusätzliche gefäßspezifische Wirkung des Endotoxins vorhanden sein,die durch eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Gefäßwand zu einer Widerstandserhöhung und damit zu einer weiteren Erniedrigung des Flows führt. Diese Reaktion kann unter Umständen bewirken,daß das Lumen des Gefäßes durch einen Spasmus vollständig verschlossen wird. Der Flow hat dann den Wert null,was zu schweren Durchblutungsstörungen und deren Folgen bis hin zum Schock führen kann.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Erkenntnissen einiger Autoren,die den Prostaglandinen eine gefäßdilatierende und sogar hypertensionsprotektiven Effekt zuordnen (47,49). Nach deren Meinung läßt sich ein Endotoxinschock durch die ausschließliche Gefäßdilatation und eine damit verbundene Versackung des Blutes in der Peripherie erklären. Bei den hier vorliegenden Ergebnissen konnte jedoch in keinem einzigen Fall eine Erweiterung von Gefäßen durch Prostaglandin E_2 oder Endotoxin festgestellt werden. Dies wäre z.B. durch

speziesbedingte Unterschiede,wie sie bei den Prostaglandinen schon beschrieben wurden,zu erklären. JOINER (27) jedoch fand an menschlichen Pulmonalarterien,daß Prostaglandine Kontraktionen verursachen. Auch STOVALL (46) und BRUCH (7) konnten an menschlichen Gefäßen kräftige Kontraktionen feststellen,die bei BRUCH wie in den hier vorliegenden Ergebnissen sogar peristaltikartig imponierten. Daß Peristaltik auch an Gefäßen des Schweines auftritt,spricht für eine gute Anwendbarkeit des Modells der glatten Muskulatur des Schweines auf menschliche Verhältnisse. Bei den hier vorliegenden Versuchen fällt auf,daß nur Därme, die mit Prostaglandin E_2 vorbehandelt wurden, peristaltikartige Kontraktionen entwickelten. Das Vorhandensein von Prostaglandinen scheint also eine Voraussetzung für rhythmische Kontraktionen der Gefäßwandmuskulatur zu sein,wie dies ja auch bei anderer glatter Muskulatur der Fall ist (18).

Eine physiologische Bedeutung der Gefäßwandperistaltik wurde bisher noch nicht erkannt. Es kann sich z.B. um eine allgemeine Bereitschaft glatter Muskulatur zur rhythmischen Kontraktion handeln (43); denn bereits bei den Amöben verursachen Prostaglandine eine rhythmische Kontraktion von kontraktilen Elementen, die eine Vorstufe der Muskeln höher entwickelter Spezies sind. Es könnte jedoch eine spezielle physiologische Funktion dadurch zu erklären sein,daß durch den unregelmäßigen Flow die Durchblutung verbessert wird;

d.h. in der schnellen Phase wird der Gefäßinhalt transportiert,in der langsamen Phase kann er seine Aufgaben als Stoffwechseltransportmedium besser erfüllen,da dann Stoffe von der Gefäßwand leichter aufgenommen und abgegeben werden können. Auch von anderen Autoren (3) wurde gefunden,daß ein pulsatiler Flow die Stoffwechselfunktionen verbessert. Auch eine Transportfunktion im Sinne einer Muskelpumpe,speziell für die vasa vasorum,wäre zu diskutieren. Leider gibt es noch keine Beobachtungen darüber,ob diese Peristaltik auch im lebenden Organismus eine Rolle spielt, ob sie häufiger als in den hier vorliegenden Versuchen auftritt oder ob sie in bestimmten Situationen eine physiologische Funktion ausübt. Hier tut sich ein neues weites Feld für die Forschung auf.

Zusammenfassung

1. Prostaglandine üben eine konstriktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Darmwand und der Gefäßwand aus.

2. Sie sind in einem biochemischen Schwingkreis für die Entstehung von rhythmischen peristaltikartigen Kontraktionen der glatten Muskulatur der Darmwand und der Gefäßwand verantwortlich.

3. Diese Peristaltik sorgt im Darmlumen für eine Transportfunktion. Die Funktion an den Gefäßen ist noch nicht geklärt; es handelt sich hierbei möglicherweise um eine allgemeine Bereitschaft glatter Muskulatur zur Peristaltik,aber auch die Verbesserung der Durchblutung wäre zu diskutieren.

4. Endotoxin verhindert den Abbau von Prostaglandinen, dadurch können diese kumulieren und sind daher verantwortlich für die Endotoxinwirkungen. Dies wird dadurch bewiesen,daß sich Endotoxinwirkungen durch Hemmer der Prostaglandinsynthese wie Indomethacin verhindern lassen.

5. Der Darm von Mensch und Göttinger Miniaturschwein zeigen ein ähnliches Dehnungsverhalten,wenngleich der menschliche Darm ein insgesamt höheres Spannungsniveau besitzt. Dies wird möglicherweise

durch die unterschiedlichen Ernährungsweisen hervorgerufen,die beim Menschen durch die chronische Dehnung zu einer Hypertrophie der Darmwand führt.

6. Der Darm des Göttinger Miniaturschweines eignet sich in hohem Maße zur Simulierung menschlicher Verhältnisse.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

(1) Änggard,E.
Samuelsson,B.
A prostaglandindehydrogenase from pig lung
Methods Enzymol. 14 (1969) 215

(2) Änggard,E.
Larsson,C.
Samuelsson,B.
Distribution of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase and prostaglandin-13-reduction in tissues of swine
Acta Physiol.Scand. 81 (1971) 396

(3) Baca,I.
96. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
München,25.-28.4.1979
zitiert in:
Ärztliche Praxis 31 (1979) 2033

(4) Bergström,S.
The isolation of prostaglandin E from sheep prostata glands
Acta Chem. Scand. 14 (1960) 1701

(5) Bergström,S.
Krabisch,L.
Samuelsson,B.
Sjövall,J.
Preparation of prostaglandin F from prostaglandin E
Acta Chem.Scand. 16 (1962) 969

(6) Bergström,S. Isolation,structure and action of prostaglandins
Proceedings of the 2nd Nobel Symposium,hrg. Bergström,S., Samuelsson,B.,
New York,Stockholm (1967)

(7) Bruch,H.P.
Schmidt,E.
Laven,R. Mögliche Bedeutung der Prostaglandine für die menschliche Gefäßmotilität und Hypertonie
Vasa 6 (1977) 347

(8) Buddecke,E. Grundriß der Biochemie
Berlin,New York (1977) 355

(9) Burnstock,G. Cholinergic,adrenergic,and purinergic neuromuskular transmission
Federation proceedings 36 (1977) 2434

(10) Cummings,J.H.
Newman,A.
Misiewicz,J.J.
Milton-Thompson,G.J.
Billings,J.A. Effect of intravenous prostaglandin $F_{2\alpha}$ on small intestine function in man
Nature 243 (1973) 169

(11) Domschke,S.
Domschke,W. Prostaglandine zwischen Forschung und Praxis
Deutsches Ärzteblatt 27 (1978) 1595

(12) Edwards,D.A.W. Le controle nerveux de la motilité digestive
Rapport au 7e Congrès international de Gastro-Entèrologie
Bruxelles,1.-6.6.1964

(13) v.Euler,U.S. Zur Kenntnis der pharmakologischen accessorischen Geschlechtsdrüsen
Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.
175 (1934) 78

(14) v.Euler,U.S. A depressor substance in the vesicula gland
J.Physiol.(London) 84 (1935) 21

(15) Ferreira,S.H.
Vane,J.R. Prostaglandins: their disappeirance from and release into circulation
Nature (London) 216 (1967) 873

(16) Ferreira,S.H.
Herman,A.G.
Vane,J.R. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen
Nature,(London) 231 (1971) 237

(17) Fine,J.
Frank,E.D.
Ravin,H.A. The bacterial factor in traumatic shock
New Engl. J. Med. 260 (1959) 214

(18) Fülgraff,G. Prostaglandine
Med.Klin. 68 (1973) 195

(19) McGiff,J.C.
Terragno,N.A.
Strand,J.C.
Lee,J.B.
Lonigro,A.J.
Ky,K.K.F. Selective passage of prostaglandin across the lung
Nature (London) 223 (1969) 742

(20) Goldblatt,M.W. A depressor substance in seminal fluid
Chem. Ind. 52 (1933) 1056

(21) Goldblatt,M.W. Properties of human seminal fluid
J. Physiol. (london) 84 (1935) 208

(22) Granström,E. On the metabolism of prostaglandin E_1 in man
Progr. Biochem. Pharmacol. 3 (1967) 89

(23) Granström,E. On the metabolism of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in female subjects
J. Biol. Chem. 246 (1971) 5254

(24) Hamberg,M.
Samuelsson,B. On the metabolism of prostaglandins E_1 and E_2 in man
J.Biol.Chem. 248 (1973) 1184

(25) Herman,A.G.
Vane,J.R.
Endotoxin and production of prostaglandins by the isolated rabbit jejunum. Influence of indomethacin
Arch. Int. Pharmacodyn. 213 (1975) 328

(26) Jaffe,B.M.
Surgical implications of prostaglandins
Practise of srgery.Current review 2 (1975) 448

(27) Joiner,P.D.
Kadowitz,P.J.
Hughes,J.P.
Hyman,A.L.
Actions of prostaglandins E_1 and $F_{2\alpha}$ on isolated intrapulmonary vascular smooth muscle
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150 (1975) 414

(28) Jones,R.L.
A prostaglandin isomerase in cat plasma
Biochem. J. 119 (1970) 64

(29) Karim,S.M.M.
Sandler,M.
Williams,E.D.
Distribution of prostaglandins in human tissues
Brit. J. Pharmacol. 31 (1967) 340

(30) Karim,S.M.M.
Hillier,K.
Distribution of prostaglandins E_1,E_2,F_1,and $F_{2\alpha}$ in some animal tissues
J.Pharm. Pharmacol. 20 (1968) 749

(31) Karim,S.M.M.
Fitschie,G.M.
Therapeutic abortion using prostaglandin $F_{2\alpha}$
Lancet 1 (1970) 157

(32) Kehrer,G.
Die Biomechanik menschlicher Darmmuskulatur. Stand der Forschung und Ergebnisse eigener in-vitro-Untersuchungen
Inauguraldissertation der Medizinische Fakultät der Universität Würzburg
(noch nicht veröffentlicht)

(33) Kern,E.
Pathophysiologie des mechanischen Darmverschlusses
Wien. klin. Wschr. 84 (1972) 437

(34) Kurzrock,R.
Lieb,C.C.
Biochemical studies of human semen 2. Action of semen in the human uterus
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 28 (1930) 268

(35) Larsson,C.
Änggard,E.
Distribution of prostaglandin metabolizing enzymes in tissues of the swine
Acta Pharmacol. 28 (1970) Suppl.1,61

(36) Lippert,T.H.
Die Prostaglandine in der reproduktiven Physiologie
Klin.Wschr. 55 (1977) 515

(37) Martini,G.A. Erkrankungen des Dünn- und Dickdarmes
in: Lehrbuch der Inneren Medizin
hrg. Gross,R.,Schölmerich,P.
Stuttgart,New York (1977) 536

(38) Nakano,J.
Prancan,A.V. Prostaglandin dehydrogenase activity in shock lungs and kidneys
Klin. Res. 21 (1973) 887

(39) Osborn,M.J. Studies on the gram-negative cell wall 1. Evidence for the role of 2-keto-3-deoxyoctonate in the lipopolysaccharid of Salmonella typhimurium
Proc.Nat.Acad.Sci. 50 (1963) 499

(40) Piper,P.J.
Vane,J.R.
Wyllie,J.H. Inactivation of prostaglandins by the lung
Nature (London) 225 (1970) 600

(41) Saeed,S.A.
Roy,A.C. Purification of 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase from bovine lung
Biochem.Biophys.Res.Comm.47 (1972) 96

(42) Samuelsson,B.
Granström,E.
Green,K.
Hamberg,M. Metabolism of prostaglandins
Ann.New York Acad.Sci. 180 (1971) 138

(43) Schmidt,E. In-vitro-Studien zur Physiologie und Pathophysiologie der menschlichen Verdauungstraktmotilität Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg Würzburg (1977)

(44) Schmidt,E.
Bruch,H.P.
Laven,R. Dickdarmdynamik im Ileus Chirurg 49 (1978) 104

(45) Schmidt-Matthiesen,H. Gynäkologie und Geburtshilfe Stuttgart,New York (1976) 183

(46) Stovall,R.
Jackson,R.T. Prostaglandins and nasal blood flow Ann.Otol.(St.Louis) 76 (1967) 1051

(47) Strong,C.G.
Bohr,D.F. Effects of prostaglandin E_1,E_2, A_1 and F_1 on isolated vascular smooth muscle Am. J. Physiol. 213 (1967) 725

(48) Takeguchi,C.
Kono,E. Mechanism of prostaglandin biosynthesis. Characterisation and assay of bovine prostaglandin synthetase Biochemistry 10 (1971) 2372

(49) Terragno,D.A.
Crowshow,K.
Terragno,N.A.
McGiff,J.C.
Prostaglandin sythesis by bovine mesenteric arteries and veins
Circ. Res. 36 and 37,Suppl.1 (1975) 76

(50) Vane,J.R.
The release and fate of vasoactive hormones in the circulation
Brit. J. Pharmacol. 35 (1969) 209

(51) Vane,J.R.
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs
Nature (London) 231 (1971) 232

(52) Waller,S.L.
Prostaglandins and the gastro-intestinal tract
Gut 14 (1973) 402

(53) Wasner,H.K.
Regulation of proteinkinase and phosphoprotein-phosphatase by cyclic AMP and cAMP-antagonist
FEBS Lett. 57 (1975) 60

(54) Wasner,H.K.
Persönliche Mitteilung
Physiol. Chem. Institut der Universität Würzburg

L e b e n s l a u f

Am 24.Januar 1954 wurde ich in Bayreuth geboren. Mein Vater ist Arzt,meine Mutter ist Hausfrau. Ich wuchs bei meinen Eltern in Bayreuth auf. Dort besuchte ich seit 1960 die Jean-Paul-Schule (Volksschule) und seit 1964 das mathematisch-naturwissenschaftliche Graf-Münster-Gymnasium,wo ich 1973 das Abitur ablegte. Von Juli bis Dezember 1973 leistete ich Grundwehrdienst in München und Neuburg an der Donau. Im Herbst 1973 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg. Im Januar 1978 verlegte ich meinen Wohnsitz von Bayreuth nach Würzburg. Im Frühjahr 1980 konnte ich das Studium der Medizin erfolgreich abschließen.

Würzburg,den 26. Juni 1980

Stephan Schneider